

INDICII IMUNITĂȚII LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ SUB INFLUENȚA TRATAMENTULUI COMPLEX.

Angela GUILA, Natalia ZINCENCO, Corina ROTARU-LUNGU,
Serghei GHINDA, Valentina CHIROȘCA, Elena PRIVALOV

IMSP Institutul de Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău

Rezumat. La 49 de pacienți cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză, care au urmat tratament standard antituberculos, antiparazitar și imunocorectiv, a fost studiată dinamica indicilor răspunsului imun Th1 și Th2 și prezența corelației IL-5 cu eozinofilia și nivelurile ridicate de IgE. S-a stabilit că la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză se determină răspunsul imun de tip Th1 și Th2 cu deficit pronunțat de CD3 limfocite. S-a apreciat o corelație semnificativă între eozinofile și IL-5 ($r = 0,77$), eozinofile și IgE ($r = 0,64$) precum și între IgE și IL-5 ($r = 0,53$) ceea ce confirmă interrelația și interacțiunea puternică a parametrilor studiați în evoluția clinică a tuberculozei pulmonare asociată cu invazia toxocarotică. O singură cură de tratament antiparazitar nu este suficientă pentru a normaliza disfuncționalitățile descoperite.

Cuvinte-cheie: tuberculoză pulmonară, toxocaroză, Th1, Th2, IL-5, CD3

Summary. Immune indices in patients with pulmonary tuberculosis under the influence of complex therapy.

In 49 patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis, who underwent standard anti-tuberculous, antiparasitic and immunocorrective treatment, the dynamics of Th1 and Th2 immune response indices and the presence of IL-5 correlation with eosinophilia and high levels of IgE were studied. It has been established that patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis determine the Th1 and Th2 type immune response with pronounced CD3 lymphocyte deficiency. A significant correlation between eosinophils and IL-5 ($r = 0.77$), eosinophils and IgE ($r = 0.64$) as well as between IgE and IL-5 ($r = 0.53$) was estimated which confirms interrelation and interaction of the parameters studied in the clinical evolution of pulmonary tuberculosis associated with toxocartical invasion. A single cure of anti-parasitic treatment is not sufficient to normalize the discovered dysfunctions.

Key-words: pulmonary tuberculosis, toxocarosis, Th1, Th2, IL-5, CD3

Резюме. Показатели иммунитета у больных туберкулезом легких под влиянием комплексного лечения.

У 49 больных туберкулезом легких в сочетании с токсокарозом, получавших стандартное противотуберкулезное, противопаразитарное и иммунокорректирующее лечение изучали динамику показателей Th-1 и Th-2-иммунного ответа и наличие корреляции IL-5 с эозинофилией и повышенным содержанием IgE. Установлено, что у больных туберкулезом легких в сочетании с токсокарозом определяется Th 1-й тип и Th 2-й тип иммунного ответа с выраженным дефицитом CD3 лимфоцитов; определяется сильная корреляционная связь между эозинофилами и IL-5 ($r=0,77$), существенная корреляционная связь между эозинофилами и IgE ($r=0,64$), а также между IgE и IL-5 ($r=0,53$), что подтверждает сильную взаимосвязь и взаимовлияние изученных параметров в клинике туберкулеза легких, осложненного токсокарозной инфекцией; один курс противопаразитарного лечения не является достаточным для нормализации выявленных нарушений.

Ключевые слова: туберкулез легких, токсокароз, Th1, Th2, IL-5, CD3

Introducere.

Răspunsul imun în tuberculoza pulmonară constă în stimularea și proliferarea limfocitelor T orientate împotriva macrofagilor încărcate cu agentul patogen și producerea de limfokine (IFN- γ), care stimulează activitatea bactericidă a macrofagilor. Toate acestea duc la formarea granuloamelor, ceea ce limitează răspândirea micobacteriilor. Capacitatea limfocitelor CD4 și CD8 de a distruge micobacteriile intracelulare depinde de contactul cu celulele infectate și de capacitatea de a secreta molecule citolitice și antimicrobiene [4]. Răspândirea și intensitatea procesului tuberculos în plămânii multidrogrezistenți depind de interrelația producerii citokinelor pro- și antiinflamatorii și expresia lor în focarele inflamației [8]. Pentru tuberculoză este caracteristic răspunsul imun de tip

Th1 (IFN- γ). Celulele Th2 - produc IL-10, contribuind la producerea de imunoglobuline de către celulele B, inclusiv și a IgE [9].

Helmintiazele ocupă un loc important în structura morbidității infecțioase generale. Toxocaroză umană este o problemă medico-socială și economică de importanță majoră, cu răspândire globală și constituie o problemă de sănătate publică la nivel mondial. Sondaje seroepidemiologice au indicat că prevalența este de 2-5% în zonele urbane și de 14-37% în cele rurale ale țărilor occidentale, pe când în țările în curs de dezvoltare și cele tropicale, seroprevalența poate ajunge la valori de 50-80% [3]. În ultimii 10 ani în Moldova s-a stabilit o creștere de seroprevalența de la 37,0% la 58,9% [2].

Este cunoscut faptul că stimularea răspunsului

Th2 duce la inhibarea reacțiilor protectoare de tip Th1 [6]. Aceasta prezintă interes deosebit pentru regiunile endemice cu parazitoze intestinale, deoarece se știe că aceștia stimulează prioritar răspunsul Th2 și, prin urmare, inhibă răspunsul Th1 [7].

Una dintre cauzele tratamentului inefficient al tuberculozei și creșterea numărului de recurențe ar putea fi și asocierea cu patologii de etiologie infecțioasă [5, 1].

Un loc special în tulburările imune dezregulatorii la pacienții cu tuberculoză ocupă acele, care duc la maturarea preferențială a Th2-helperilor, în timp ce protecția anti micobacterii este prerogativa helperilor de tip Th1 [7].

Scopul studiului – dinamica răspunsului imun Th1 și Th2 sub influența tratamentului și studierea corelației IL-5 cu eozinofilia și hiper IgE la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.

Material și metode de cercetare. Studiul a inclus 49 de pacienți cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză, care au primit tratament standard antituberculos, antiparazitar și imunocorectiv. Pacienții au fost examinați înainte și după tratament. Au fost monitorizați următorii indici: numărul de limfocite, eozinofile, CD3 utilizând un citofluorometru Flow Cytometertrie (Partec PAS I), nivelul de citokine IFN- γ , IL-10, utilizând seturi de reactive «Бектор-Бект», Rusia. Nivelul IL-5 s-a determinat prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid, utilizând chiturile de reactivi ai firmei DIA Source (Belgia). Prin analiza imunofermentativă a fost determinat nivelul de IgE (compania UBI Magiwel – SUA).

Analizarea rezultatelor obținute. Conținutul de IFN- γ , citokinei de tip Th1 (tabelul 1), până la inițierea tratamentului a fost revelator mai mare de cât la persoanele sănătoase ($p < 0,001$), după tratament indicele scade semnificativ ($p < 0,001$), dar cu valori mai mari decât în grupa sănătoși ($p < 0,01$). Conținutul de IL-10, citokină de tip Th2, a fost inexpressiv crescut

până la tratament, comparativ cu valorile celor din grupa sănătoși. După tratament, valorile indicelui de-screște. Aceasta ne sugerează că la pacienți predomină răspunsul imun de tip Th1.

Răspunsul imun de tip Th1, este confirmat de un conținut scăzut de limfocite până la inițierea tratamentului (mai redus decât la cei din grupul sănătoși ($p < 0,001$)). După tratament, numărul de limfocite crește relevant ($p < 0,01$), dar, în continuare valorile rămân a fi mai mici decât la persoanele sănătoase ($p < 0,01$). Valorile limfocitelor CD3 înainte de inițierea tratamentului a fost mai mic decât în grupul celor sănătoși ($p < 0,001$). După tratament, acest indice se majorează ($p < 0,01$) și veridic nu diferă de valorile din grupa sănătoși.

Conținutul IL-5 la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză înainte de tratament a fost marcat crescut ($12,9 \pm 1,77$ pg /ml) comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,05$). După tratament, valorile IL-5 a crescut la $24,7 \pm 2,24$ pg/ml ($p < 0,01$), confirmând răspunsul imun Th2 la acești pacienți.

Numărul de eozinofile la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză înainte de tratament a fost veridic mai mare ($10,1 \pm 1,21\%$) decât în cazul celor sănătoși ($p < 0,001$). După tratament, valoarea acestuia practic nu s-a modificat ($9,9 \pm 1,11\%$), astfel confirmând răspunsul imun Th2 la acești pacienți.

Valorile IgE la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză înainte de tratament a fost mai mare ($194 \pm 16,5$ UI/ml) decât la cei sănătoși ($p < 0,001$). După tratament, conținutul de IgE a scăzut semnificativ la $119 \pm 12,8$ UI/ml ($p < 0,001$), ceea ce iarăși confirmă, răspunsul imun Th2 la acești pacienți.

Între numărul de eozinofile și IgE a fost stabilită o corelație semnificativă ($r = 0,64$). Eozinofilele, IgE și IL-5 sunt markeri ai inflamației alergice și între valorilor lor există o legătură reciprocă elocventă ($r = 0,53$).

Tabelul 1.

Parametrii studiați (M \pm ES)

Indice	Sănătoși	Pacienți	
		până la tratament	după tratament
Limfocite (%)	$36,1 \pm 0,33$	$25,2 \pm 1,48 \circ$	$31,6 \pm 1,24 \bullet \circ$
Eozinofile (%)	$1,7 \pm 0,10$	$10,1 \pm 1,21 \circ$	$9,9 \pm 1,11$
CD3 (%)	$67,4 \pm 0,53$	$60,4 \pm 0,87 \circ$	$66,3 \pm 0,91 \bullet$
IFN- γ (pg/ml)	$32,9 \pm 1,35$	$66,4 \pm 3,34 \circ$	$50,3 \pm 2,86 \bullet \circ$
IL-10 (pg/ml)	$4,6 \pm 0,71$	$7,8 \pm 1,60 \circ$	$7,6 \pm 2,21$
IL-5 (pg/ml)	$3,8 \pm 0,23$	$12,9 \pm 1,77 \circ$	$24,7 \pm 2,24 \bullet \circ$
IgE (UI/ml)	$9,6 \pm 0,45$	$194 \pm 16,5 \circ$	$119 \pm 12,8 \bullet \circ$

Veridicitate: \bullet - înainte și după tratament; \circ - în comparație cu cei sănătoși

Astfel:

➤ la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză, predomină răspunsul imun de tip Th1 și Th2 cu o deficiență pronunțată de limfocite CD3;

➤ se stabilește o corelație puternică între eozinofile și IL-5 ($r = 0,77$), eozinofile și IgE ($r = 0,64$), precum și între IgE și IL-5 ($r = 0,53$); care confirmă interrelația și interacțiunea puternică a parametrilor studiați în clinica tuberculozei pulmonare asociată cu toxocaroză;

➤ o singură cură de tratament antiparazitar nu este suficient pentru a normaliza disfuncționalitățile descoperite.

Bibliografia:

1. Elliott A.M., Namujju P.B., Mawa P.A., Quigley M.A., Nampijja M., Nkurunziza P.M., Belisle J.T., Mwangi M., Whitworth J.A. *A randomised controlled trial of the effects of albendazole in pregnancy on maternal responses to mycobacterial antigens and infant responses to Bacille Calmette-Guérin (BCG) immunization*. BMC Infect Dis. 2005, 5, p. 115.
2. Plăcintă Gheorghe. *Toxocaroză – problemă actuală a serviciului medical și sanitar public*. Chișinău, 2017, 240 p.
3. Plăcintă Gheorghe. *Toxocaroză: aspecte medico-sociale; manifestări clinico-evolutive; conduita managerială și terapeutică*. Autoref. Dis. Hab. Chișinău, 2019, 45p.
4. Stegelmann F., Bastian M., Swoboda K. et al. *Coordinate expression of CC chemokine ligand 5, granulysin and perforin in CD8+ T cells provides a host defense mechanism against Mycobacterium tuberculosis*. J Immunol. 2005, 175(11), p. 7474-83.
5. Tarasyuk O.O., Verbinets A.V., Tkach O.A. et al. *The role of some factors in reactivation of tubercular process*. Al IV-lea Congres național de ftiziopneumologie din Republica Moldova „Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice”, Chișinău, 2009, p. 28.
6. Turner J.D., Faulkner H., Kamgno O. et al. *Th2 cytokines are associated with reduced worm burdens in a human intestinal helminth infection*. Infect. Dis. 2003, 188, p. 1768-1775.
7. Давис Н.А., Исламова Ж.И., Парпиева Н.Н., Белоцерковец В.Г., Осипова С.О. *Влияние сопутствующих кишечных паразитов на некоторые показатели иммунного статуса у больных туберкулезом легких*. Туберкулез и болезни легких. 2012, 2, с. 47-50.
8. Суркова Л.К., Скрыгина Е.М., Гуревич Г.Л. и др. *Продукция цитокинов у больных прогрессирующим туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью*. Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. 2007, 4, с. 102 – 107.
9. Чернушенко Е. Ф., Кадан Л. П., Панасюкова О. Р., Петишкина В. Н., Цыганкова Л. М. *Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких*. Український пульмонологічний журнал. 2010, 2, с. 39-43.